

**Imaging method e.g. for neuronal connectivity reconstruction, determines time variation in matter concentration for image elements of successive images using defined equation**

**Patent number:** DE10112096  
**Publication date:** 2002-09-26  
**Inventor:** GEMBRIS DANIEL (DE)  
**Applicant:** KERNFORSCHUNGSANLAGE JUELICH (DE)  
**Classification:**  
 - international: **G06T7/00; G06T7/00;** (IPC1-7): G06K9/38  
 - european: G06T7/00B2  
**Application number:** DE20011012096 20010312  
**Priority number(s):** DE20011012096 20010312

[Report a data error here](#)

**Abstract of DE10112096**

The imaging method has measured data used for providing an image, with determination of the coordinates of at least one image point at which the concentration of at least one matter has an extreme value. The time variation in the matter concentration for several image elements of a first image and a subsequent image is determined via a defined equation in terms of a Nabla operator and a position-dependent diffusion tensor.

$$\partial C / \partial t = \nabla \cdot (\underline{\underline{D}} \nabla C)$$

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 101 12 096 A 1

51 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
G 06 K 9/38

21 Aktenzeichen: 101 12 096.6  
22 Anmeldetag: 12. 3. 2001  
43 Offenlegungstag: 26. 9. 2002

DE 101 12 096 A 1

71 Anmelder:  
Forschungszentrum Jülich GmbH, 52428 Jülich, DE  
74 Vertreter:  
Jostarndt Thul Patentanwälte, 52074 Aachen

72 Erfinder:  
Gembris, Daniel, 44265 Dortmund, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Bildgebungsverfahren und Verfahren zur Rekonstruktion neuronaler Konnektivität

57 Die Erfindung betrifft ein Verfahren, bei dem aus Messdaten wenigstens ein Bild erzeugt wird.  
Erfindungsgemäß wird dieses Verfahren so durchgeführt, dass Koordinaten wenigstens eines Punktes ermittelt werden, für den die Konzentration von wenigstens einem Stoff einen extremalen Wert aufweist, und dass eine zeitliche Veränderung der Konzentration für mehrere Elemente eines ersten Bildes und eines weiteren Bildes ermittelt wird, wobei eine zeitliche Veränderung der Konzentration C des Stoffes im Wesentlichen gemäß der Formel

$$\partial C / \partial t = \nabla \cdot (\underline{D} \nabla C)$$

ermittelt wird, wobei  $\nabla$  einen Nablaoperator (in 3-D:  $(\partial/\partial x, \partial/\partial y, \partial/\partial z)^T$ ) bezeichnet und wobei  $\underline{D}$  einen ortsabhängigen Diffusionstensor bezeichnet.

DE 101 12 096 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft ein Bildgebungsverfahren, bei dem aus Messdaten wenigstens ein Bild erzeugt wird.

[0002] Ein gattungsgemäßes Verfahren wird in dem Konferenzbeitrag Tracking Fibre Tracts Using Fast Marching, G. J. M. Parker, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 8, 85 (2000) beschrieben. Bei dem Verfahren werden durch Lösen einer Bikonal-Gleichung und durch sukzessive Änderung einer Frontlinie wahrscheinliche Verknüpfungen zwischen einem Ausgangspunkt und einem oder mehreren Zielpunkten ermittelt.

[0003] Die Wachstumsgeschwindigkeit an einem Punkt der Front ist proportional zum Betrag des Skalarprodukts zwischen dem zu diesem Punkt gehörenden Front-Normalenvektor und dem dominanten Eigenvektor des Punktes. Die Zeit, die es dauert, bis die Front einen Punkt überquert hat (für eine Anzahl von Bildpunkten zusammengefasst in einer Time-of-Arrival-Map), wird als Maß für die Konnektivität zwischen diesem und dem Ursprungs-Punkt betrachtet. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass es möglich ist, Verzweigungen zu berücksichtigen.

[0004] Zur Bestimmung der eigentlichen Trajektorien mittels der Time-of-Arrival-Maps erfolgt die Berechnung von Gradienten für eine Reihe von aufeinanderfolgenden Punkten, die sich jeweils durch Extrapolation entlang des zum vorangegangenen Punkt gehörigen Gradienten ergeben.

[0005] Dieses und andere Bildgebungsverfahren werten orts aufgelöste Informationen über die ("Selbst")-Diffusion wenigstens eines in einer Probe enthaltenen Stoffes aus. Orts aufgelöste Diffusionsdaten werden dabei mit einem geeigneten Messverfahren, insbesondere mit Magnet-Resonanz-Bildgebung, erhalten.

[0006] "Selbst"-Diffusion stellt einen Spezialfall der Diffusion dar: Diese, die eine Konsequenz der thermischen Bewegung von Atomen, Molekülen und Partikeln (Brown'sche Molekularbewegung) darstellt, führt zu einem Materialtransport von Gebieten hoher zu Gebieten niedriger Konzentration. Selbst-Diffusion liegt vor, wenn Konzentrationsgradienten nicht vorhanden bzw. schon ausgeglichen sind.

[0007] Das Verfahren von Parker und die nachstehend gewürdigten Verfahren zur Bestimmung der (neuronalen) Faserbahnen ("Fibertracking") verwenden  $(3 \times 3)$ -Tensoren und verschiedene Verfahrensschritte zur Berücksichtigung von Diffusions-Anisotropie.

[0008] Eng verwandt mit dem Verfahren von Sethian sind die Verfahren von Tsitsiklis, dargelegt in dem Artikel Efficient Algorithms for Globally Optimal Trajectories: John N. Tsitsiklis, IEEE Transac. Autom. Contr., 40(9), 1528-38 (1995). Die dort angegebenen Algorithmen sind nur für skalare Felder geeignet, nicht aber für Vektor- oder Tensorfelder, da für diese der Beitrag eines Voxels zum Pfadintegral von der lokalen Richtung der Trajektorie und somit vom zurückliegenden Trajektorienverlauf abhängt. Das Verfahren, im Folgenden als skalares Tracking-Verfahren bezeichnet, ermittelt minimale Werte für den Aufwand (Kosten, Energie etc.), der erforderlich ist, um von einem inneren Punkt an einen Randpunkt zu gelangen. Aus diesen Informationen können dann die eigentlichen Trajektorien berechnet werden.

[0009] Der Artikel Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain: Thomas E. Conturo, Nicolas F. Lori, Thomas S. Cull, Erbil Akbudak, Abraham Z. Snyder, Joshua S. Shimony, Robert C. McKinstry, Harold Burton and Marcus E. Raichle, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 10422-10427 (1999) beschreibt ein Verfahren, bei dem für jedes Voxel innerhalb einer Startregion mit der Berechnung einer Trajektorie begonnen wird. Entlang der Richtung des dominanten Eigenvektors erfolgt eine lineare Extrapolation über eine konstante Länge, die der Hälfte der Voxel-Kantenlänge entspricht [als "dominanter Eigenvektor" eines Tensors wird der zum größten Eigenwert gehörige Eigenvektor bezeichnet]. Es erfolgt ein Abbruch der Trajektorienberechnung, wenn die Anisotropie eine bestimmte Grenze unterschreitet, das heißt, wenn der gewählte Anisotropie-Index unter einen vorgegebenen Schwellwert fällt.

[0010] Der Artikel Tracking fiber bundles in diffusion tensor images: C. Poupon, J.-F. Mangin, M. Pachot-Cluat, F. Poupon, J. Regis, V. Frouin, J. Bloch, D. LeBihan, NeuroImage 7 (4), 5701 (1998) beschreibt ein gattungsgemäßes Verfahren, bei dem überprüft wird, ob zwei benachbarte Voxel zum selben Faserbündel gehören. Hierzu wird sowohl der Winkel zwischen den dominanten Eigenvektoren zweier aufeinanderfolgender Voxel ausgewertet, als auch der Winkel zwischen zwei aufeinanderfolgenden Voxelverbindungsgeraden.

[0011] Der Artikel Three-Dimensional Tracking of Axonal Projections in the Brain by Magnetic Resonance Imaging: Susumu Mori, Barbara J. Crain, V. P. Chacko and Peter D. M. von Zijl, Ann. Neurol., 45 (2), 265-270 (1999) beschreibt ein unter der Abkürzung "FACT" (FACT: Fiber Assignment by Continuous Tracking) bekanntes Verfahren, bei dem eine Trajektorie innerhalb eines Voxels durch eine Gerade beschrieben wird, dessen Richtung durch den dominanten Eigenvektor gegeben ist. Der Startpunkt der Geraden des nächsten Voxels definiert sich durch einen Schnitt der Geraden des aktuellen Voxels mit der Oberfläche dieses Voxels. Das Fiber-Tracking für einen Faserstrang wird abgebrochen, wenn der Mittelwert der Skalarprodukte zwischen dem dominanten Eigenvektor des aktuellen Voxels mit den normierten, dominanten Eigenvektoren der drei nächsten Voxel unter einen gegebenen Schwellwert fällt (zum Beispiel 0.75).

[0012] Eine Anwendung des obigen Verfahrens zur Bestimmung des Verlaufs von Faserbahnen im Rattenhirn wird z. B. beschrieben in "In Vivo Three-Dimensional Reconstruction of Rat Brain Axonal Projections by Diffusion Tensor Imaging: Rong Xue, Peter C. M. von Zijl, Barbara J. Crain, Meiyappan Solaiyappan and Susumu Mori, Magn. Reson. Med. 42 (6), 1123-27 (1999)".

[0013] In dem Artikel Non-Invasive Assessment of Axonal Fiber Connectivity in the Human Brain Via Diffusion Tensor MRI: K. Derek Jones, Andrew Simmons, Steve C. R. William und Mark A. Horsfield, Magn. Reson. Med., 42 (1), 37-41 (1999) ist ein Segmentierungsverfahren dargestellt, das Cluster von miteinander verbundenen Voxeln ermittelt. Bei dieser Methode wird angenommen, dass der Faserverlauf lokal zwischen zwei Voxeln einem Kreishogen folgt.

[0014] Für die Visualisierung von aero- oder hydrodynamischen Strömungsfeldern findet folgende gewöhnliche Differential-Gleichung Anwendung (Streamline-Ansatz):

$$\partial x(\vec{x}, t) / \partial t = v(\vec{x}, t).$$

[0015] Eine Verwendung dieser Gleichung zur Visualisierung des Blutflusses ist aus dem Artikel Visualizing Blood Flow Patterns Using Streamlines, Arrows, and Particle Paths: Michael H. Buonocore, Magn. Reson. Med., 40, 210-226

(1998) bekannt.

**[0016]** Eine auf obiger Gleichung basierendes DT-Fibertracking-Verfahren ist in dem Artikel In Vivo Fiber Tractography Using DT-MRI Data: Peter J. Basser, Sinisa Pajevic, Carlo Pierpaoli, Jeffrey Duda und Akram Aldroubi, Mag. Reson. Med., 44, 625–632 (2000) beschrieben worden. Hierbei wird als Geschwindigkeit  $v$  der dominante Eigenvektor des Diffusionstensors gewählt.

**[0017]** Ein Merkmal dieses Verfahrens ist eine hohe Empfindlichkeit gegenüber lokalen, zum Beispiel durch Rauschen bedingten Störungen der Richtung des dominanten Eigenvektors. Hieraus ergibt sich der in der genannten Arbeit beschriebene Nachteil, dass kleine Variationen der Startposition zu erheblichen Unterschieden in den berechneten Trajektorien führen können.

**[0018]** Der Grund für diese Instabilität, die auch anderen bekannten Tracking-Verfahren zu eigen ist, besteht darin, dass die Berechnungen für die einzelnen Teile einer Trajektorie miteinander verkettet sind und für die Berechnung eines Teilstücks nur die Information eines Voxels oder einer sehr kleinen Umgebung (zum Beispiel einer 1-Voxel-Umgebung) verwendet wird.

**[0019]** Das Verfahren von Basser et. al. und ähnliche Verfahren setzen die Stetigkeit von benachbarten Eigenvektoren voraus, die jedoch aus mindestens zwei Gründen in vielen Fällen nicht gegeben ist: 1. Eigenvektoren des Tensors sind axiale und keine polare Vektoren, d. h. die Vektoren besitzen keine ausgezeichnete Richtung, wodurch Vorzeichenwechsel zwischen benachbarten Eigenvektoren eines Faserbündels auftreten können. 2. Wenn sich aufgrund von Rauschen die Reihenfolge der beiden größten Eigenwerte ändert, hat dies eine Vertauschung der beiden zugehörigen Eigenvektoren zur Folge. Da die Eigenvektoren zueinander orthogonal sind, können somit auch Richtungsänderungen um  $90^\circ$  zwischen zwei benachbarten Eigenvektoren einer Trajektorie auftreten, insbesondere bei hinreichend kleiner Anisotropie.

**[0020]** Auf beide Aspekte, und insbesondere den zweiten, wurde eingegangen in dem Artikel Statistical Artifacts in Diffusion Tensor MRI (DT-MRI) Caused by Background Noise: Peter J. Basser und Sinisa Pajevic, Magn. Reson. Med. 44, 41–50 (2000).

**[0021]** Aus dem Artikel Regularization of Diffusion-Based Direction Maps for the Tracking of Brain White Matter Fascicles: C. Poupon, C. A. Clark, V. Frouin, J. Regis, I. Bloch, D. Le Bihan und J.-F. Mangin, NeuroImage 12, 184–195 (2000) ist ein Verfahren bekannt, bei dem eine Berechnung von neuen Vektorfeldern durch lokale Mittelung von Eigenvektoren erfolgt. Wie sich jedoch zeigt, hängen die für diese Vektorfelder berechneten Trajektorien erheblich vom Grad der Mittelung ab.

**[0022]** Ein Nachteil der oben genannten Verfahren ist, dass die durch den Diffusions-Tensor zur Verfügung gestellte Information nur zum Teil genutzt wird. Ein Ansatz, der für die Trajektorien-Berechnung die gesamte Information des Diffusionstensors nutzt, ist in dem Konferenzbeitrag Axon Tractography with Tensorlines: Mariana Lazar, David Weinstein, Khader Hasan, Andrew L. Alexander, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 8, 482 (2000) dargestellt. Zunächst wird mit dem Diffusionstensor eine neue Richtung definiert,

$$\underline{V}_{out} = \underline{D} \cdot \underline{V}_{in} \quad (1)$$

wobei  $\underline{V}_{in}$  die ursprüngliche Richtung der Trajektorie angibt. Aus  $\underline{V}_{out}$  wird dann wie folgt ein neuer Richtungsvektor berechnet:

$$\underline{V}_{prop} = (1-a) \cdot \underline{V}_{in} + a \cdot \underline{V}_{out} \quad (2)$$

**[0023]** Hierbei stellt  $a$  einen Gewichtungsfaktor dar, für den ein Wertebereich von 0.1 bis 0.6 vorgeschlagen wurde. Dieser Vektor ersetzt den dominanten Eigenvektor beim konventionellen Streamline-Ansatz (siehe oben).

**[0024]** Ein weiteres Verfahren wird in dem Artikel A Path Integral Approach to White Matter Tractography: David S. Tuch, John W. Belliveau und Van J. Wedeen, Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 8, 791 (2000) beschrieben. Es basiert auf einem Pfad-Integral-Ansatz, bei dem ein Trajektorien-Verlauf zwischen zwei Punkten simultan optimiert wird. Für die Anwendung des Verfahrens ist die Bestimmung mehrerer Potential-Funktionen erforderlich. Aufgrund der damit verbundenen Schwierigkeiten sind aber offenbar bis jetzt noch keine Implementierungen dieses Fiber-Tracking-Ansatzes realisiert worden.

**[0025]** Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein gattungsgemäßes Verfahren bereitzustellen, durch das das Vorhandensein faserartiger Strukturen in einer Probe nachgewiesen werden kann, mit dem sich feststellen lässt, ob zwei beliebige Punkte innerhalb der Probe durch die Faserstruktur miteinander verbunden sind und mit dem der Verlauf von faserartigen Strukturen zuverlässig erfasst und dargestellt werden kann.

**[0026]** Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, dass ein gattungsgemäßes Bildgebungsverfahren gemäß den Merkmalen des Patentanspruchs 1 durchgeführt wird.

**[0027]** Die Erfindung sieht insbesondere vor, das Bildgebungsverfahren so durchzuführen, dass Diffusionsdaten aufgenommen werden, dass die Koordinaten wenigstens eines Punktes in einer Probe bestimmt werden, der zur Festlegung einer Anfangs-Konzentrationsverteilung wenigstens eines Diffusionsmediums mit wenigstens einem extremalen Wert verwendet wird, dass eine zeitliche Veränderung der Konzentration für mehrere Elemente eines ersten Bildes ermittelt und als ein weiteres Bild erzeugt wird, wobei eine zeitliche Veränderung der Konzentration  $C$  des Diffusionsmediums im Wesentlichen gemäß der Formel

$$\partial C / \partial t = \nabla \cdot (\underline{D} \nabla C)$$

bestimmt wird. Hierbei bezeichnet  $\nabla$  den Nabla-Operator  $(\partial/\partial x, \partial/\partial y, \partial/\partial z)^T$  und  $\underline{D}$  einen (ortsabhängigen) Diffusionstensor.

**[0028]** Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sieht vor, dass Linien oder Flächen konstanter Konzentration beschrieben werden und dass in jedem Zeitschritt mindestens ein Punkt auf diesen Linien oder Flächen zur Bestimmung

einer Trajektorie ausgewählt wird.

[0029] Es ist besonders zweckmäßig, das Verfahren so durchzuführen, dass die Gleichung

$$\partial C / \partial t = \nabla \cdot (\underline{D} \nabla C)$$

für verschiedene Zeiten gelöst wird, wobei für wenigstens eine erste Zeit  $t_0$  eine Ausgangskonzentration ( $C_0$ ) zugrunde gelegt wird, die ein ausgeprägtes Maximum aufweist.

[0030] Die Verteilungsfunktion ist so zu wählen, dass sie in der Umgebung des Maximums zumindest näherungsweise eine Radial-Symmetrie aufweist. Als besonders zweckmäßig erweist es sich, wenn die Verteilungsfunktion im Wesentlichen der Formel

$$C_0 = \exp(-((x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2)/(2\sigma^2))$$

entspricht, in der  $\sigma$  die Breite der Verteilungsfunktion angibt, die zweckmäßigerweise kleiner oder gleich der Längendimension eines Voxels gewählt wird und bei der  $x_0$ ,  $y_0$  und  $z_0$  die kartesischen Koordinaten des (Peak-)Maximums angeben, das an den Punkt, für den die Konnektivität untersucht werden soll, oder an einen benachbarten Punkt gelegt wird.

[0031] Vorzugsweise wird das Verfahren so durchgeführt, dass die Komponenten der Diffusionstensoren, die sich in Bereichen mit nahezu freier Diffusion, also großen Werten der Spur des Tensors befinden, auf einen sehr kleinen Wert (z. B. null) gesetzt werden.

[0032] Ferner ist es zweckmäßig, dass die Komponenten der Diffusionstensoren, die sich in Bereichen niedriger Diffusions-Anisotropie befinden, auf einen sehr kleinen Wert (z. B. null) gesetzt werden. Vorzugsweise findet der RA-Index (RA: Relative Anisotropy) Anwendung, der definiert ist als  $RA = 1/\sqrt{3} \cdot ((\lambda_1 - \lambda_{bar})^2 + (\lambda_2 - \lambda_{bar})^2 + (\lambda_3 - \lambda_{bar})^2)^{1/2} / \lambda_{bar}$ , mit  $\lambda_{bar} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$ .

[0033] Auch ist es vorteilhaft, dass die Komponenten der Diffusionstensoren mit einem (skalaren) Diffusions-Anisotropie-Index gewichtet werden.

[0034] Ferner ist es vorteilhaft, dass Linien oder Flächen konstanter Konzentration (Isolinien, -flächen) bestimmt und Abweichungen von einer Kreis- bzw. Kugelform ermittelt werden, wobei sich für die nachfolgenden Verfahrensschritte eine Glättung der Isolinien bzw. -flächen als zweckmäßig erweisen kann.

[0035] Außerdem ist es vorteilhaft, dass in jedem Zeitschritt die Konzentrationswerte der Isolinien bzw. -flächen so gewählt werden, dass sie einem konstanten Bruchteil (z. B. 0.607, siehe unten) des momentanen Maximalwertes der Konzentrationsfunktion oder des aktuellen Wertes der Konzentrationsfunktion am Ort des anfänglichen Konzentrationsmaximums entsprechen.

[0036] Die Messung des Diffusionstensors kann auf verschiedene Weise erfolgen. Für die Untersuchung von Diffusionsprozessen in biologischen Systemen, sind MR-Diffusions-Messungen am besten geeignet, da sie zur Zeit die einzige Möglichkeit darstellen, nicht-invasiv die Bewegung von Molekülen über Distanzen zu verfolgen, die (in einem statistischen Sinn) mit Zellabmessungen vergleichbar sind.

[0037] Für Messungen der Diffusion mittels Magnetresonanz (MR) wird dem Hauptmagnetfeld ein schwächeres Magnetfeld überlagert, dessen Stärke im Wesentlichen linear über den Ort variiert (Diffusionsgradient). Die Bewegung von Kernspins in diesem Gradientenfeld führt zu einer Abnahme des gemessenen MR-Signals, aus der die Stärke der Diffusion berechnet wird.

[0038] Die Messung der Diffusionsprozesse mittels kernmagnetischer Resonanz erfolgt in einer besonders geeigneten Weise durch Bildgebungssequenzen, die auf dem im Artikel Spin Echoes: E. L. Hahn, Physical Review, 80/4 (1950) oder dem in Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient: E. O. Stejskal und J. E. Tanner, J. Chem. Phys. 42 (1), 288-292 (1965) beschriebenen Verfahren basieren. Die Messung der Diffusionstensoren erfolgt bevorzugt mittels eines Bildgebungsverfahrens, das sich an dem in dem Artikel Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow, E. O. Stejskal, J. Chem. Phys. 43 (10), 3597-3603 (1965) beschriebenen Verfahren orientiert. In dieser Arbeit werden Ausdrücke für die Abhängigkeit der Signal-Amplitude von der gewählten Gradientenrichtung angegeben.

[0039] Mit MR-Diffusionsmessungen am lebenden Gewebe wird üblicherweise die Selbstdiffusion von Wasser untersucht, die Rückschlüsse auf verschiedene physiologisch relevante Gewebe-Eigenschaften und -Parameter erlaubt, wie zum Beispiel Temperatur, Permeabilität der Zellmembranen, Ausmaß der Diffusionshinderung und Anisotropie. Letztere tritt insbesondere in und um Nervenfasern auf: Die Diffusion entlang der Nervenfasern erfolgt deutlich schneller als senkrecht zu deren Richtung.

[0040] MR-Diffusionsmessungen besitzen verschiedene klinische Anwendungen. Als Einsatzgebiete sind neben der Schlaganfalldiagnostik die Untersuchung von Tumoren und Multipler-Sklerose zu nennen.

[0041] Für die Bestimmung der Komponenten des Diffusionstensors werden aufeinanderfolgende Diffusions-Messungen durchgeführt, bei denen von einer zur nächsten die Richtung des Diffusionsgradienten variiert wird.

[0042] Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise für die Rekonstruktion neuronaler Konnektivität aus DTI-MRI-Daten eingesetzt, wobei mit neuronaler Konnektivität die Vernetzung verschiedener Gehirnareale durch Nervenbahnen (in der weißen Hirnsubstanz) gemeint ist.

[0043] Weitere mögliche Anwendungen des Verfahrens bestehen in der Untersuchung von anderen natürlichen Fasern, wie zum Beispiel Muskelfasern, künstlich erzeugten Fasern und hieraus gewonnenem Gewebe sowie von künstlichen oder natürlichen porösen Medien (worunter zum Beispiel auch Gefäße und Kapillare in tierischen und pflanzlichen Organismen verstanden werden sollen).

[0044] Die Erfindung beinhaltet den Einsatz einer Simulation einer Ausbreitung von virtuellen Konzentrationsverteilungen zur bildgebenden Darstellung von Konzentrationen und/oder Konzentrationsänderungen oder zur bildgebenden Darstellung von daraus abgeleiteten Größen.

[0045] Es ist zweckmäßig, Konzentrationsänderungen ausgehend von einer Startregion durch ein Wachstum von ge-

geschlossenen Frontlinien zu erfassen und darzustellen und aus einer Reihe von aufeinanderfolgenden Frontlinien (bzw. -flächen) Punkte auszuwählen und zwischen diesen zu interpolieren.

[0046] Weitere Vorteile, Besonderheiten und zweckmäßige Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen und der nachfolgenden Darstellung bevorzugter Ausführungsbeispiele anhand der Zeichnungen.

[0047] Von den Zeichnungen zeigt

[0048] Fig. 1 eine Diagramm-Darstellung der Stejskal-Tanner-Sequenz,

[0049] Fig. 2 ein EPI-Sequenz-Diagramm mit zugehörigem k-Raum-Abtast-Schema,

[0050] Fig. 3 die Pulssequenz zu einer Single-Shot-STEAM-Sequenz,

[0051] Fig. 4 im oberen Teilbild eine Darstellung eines RA-Index-Map, das für jedes Voxel der aufgenommenen Gehirnschicht den zugehörigen RA-Index als Intensitätswert darstellt (Voxel mit  $RA < 0.1$  sind schwarz dargestellt) und im unteren Teilbild eine Momentaufnahme der Diffusionsausbreitung eines anfänglichen Konzentrationspeaks.

[0052] Fig. 5 Eine Ausbreitung eines Stoffes in einer Faser,

[0053] Fig. 6 eine Aufspaltung eines Faserbündels und Isolinien von Konzentrationsverteilungen innerhalb der Faser sowie

[0054] Fig. 7 in fünf Teilbildern A, B, C, D, E Isolinien bei Diffusionsvorgängen analog zu den Fig. 6 dargestellten und zugehörige Krümmungswerte.

[0055] Besonders zweckmäßige Ausführungsformen der Erfindung sehen für die Durchführung der Diffusionsmessungen die Verwendung von Single-Shot-Bildgebungssequenzen vor. Es ist insbesondere zweckmäßig, eine Sequenz zu verwenden, die aus dem in Fig. 1 dargestellten Diffusionsgewichtungs-("Stejskal-Tanner")-Modul und dem nachgeschalteten Bildgebungsmodul aus Fig. 2 besteht oder eine Fig. 3 entsprechende Sequenz zu verwenden (Single-Shot-STEAM). Zusätzlich zu den beiden Gradienten-"Pulsen" ist ein statischer Hintergrund-Gradient dargestellt, der z. B. durch Suszeptibilitätssprünge zwischen zwei verschiedenen Geweben verursacht sein kann.

[0056] Bei Kombination des Stejskal-Tanner-Moduls mit der in Fig. 2 (links) dargestellten Gradienten-Echo-Planar-Bildgebungssequenz, wie sie z. B. für funktionale MR-Gehirn-Bildgebung verwendet wird, entfällt der eingezeichnete  $HF^2$ -Anregungspuls. Das zur Sequenz gehörige k-Raum-Abtastschema ist in Fig. 2 (rechts) dargestellt.

[0057] Die STEAM-Sequenz (Fig. 3) besteht aus einem  $HF$ -Anregungspuls, dem Diffusionsgewichtungs-Modul, einem  $90^\circ$ -Puls, mit dem die transversale wieder in eine longitudinale Magnetisierung verwandelt wird, und einer Serie von  $HF$ -Anregungspulsen mit kleinem Flip-Winkel. Diese Sequenz, die gegenüber einer EPI-Single-Shot-Sequenz ein um ca. 50% reduziertes SNR aufweist, findet vorzugsweise bei  $B_0$ -Feldstärken von mehr als 1.5 T Verwendung. Der Grund dafür ist, dass sich mit zunehmender  $B_0$ -Feldstärke die transversale Relaxationszeit  $T_2^*$  verkürzt, wodurch EPI aufgrund der steigenden Anforderungen an die Gradientenperformance zunehmend unpraktikabel wird.

[0058] Eine zweckmäßige Ausführung der Erfindung sieht vor, die Ausbreitung eines virtuellen Konzentrationspeaks für einen gemessenen Datensatz von (ortsabhängigen) Diffusionskoeffizienten oder Diffusionstensoren zu berechnen. Dieses erfolgt durch das Lösen der partiellen Differential-Gleichung

$$\partial C / \partial t = D \nabla^2 C, \quad (3)$$

im Fall von isotroper Diffusion, oder für anisotrope Diffusion durch das Lösen von

$$\partial C / \partial t = \nabla \cdot (\underline{D} \nabla C). \quad (4)$$

[0059] In Komponenten-Schreibweise lautet diese Gleichung:

$$\partial C / \partial t = \sum_{i,j=1}^3 \underline{D}_{ij} \partial^2 C / \partial x_i \partial x_j \quad (5)$$

[0060] Jede der drei Gleichungen (3-5) wird nachfolgend als "Diffusionsgleichung" bezeichnet.

[0061] Zur vollständigen Definition von Differentialgleichungen gehört zusätzlich die Angabe der Anfangs- und Randbedingungen. Erstere werden für das gesamte Berechnungsvolumen angegeben, letztere nur für dessen Oberfläche.

[0062] Die Tensordaten  $\underline{D}$  können sich sowohl auf ein Teilvolumen des untersuchten Objekts als auch das untersuchte Objekt einschließlich des ihn umgebenden Raums (in dem sich die Diffusionskoeffizienten als Null annehmen lassen) beziehen.

[0063] Es erweist sich als zweckmäßig, Neumann-Randbedingungen und speziell den Fluss durch die Oberfläche als null anzunehmen. Wenn jedoch die Diffusionskoeffizienten/-tensoren im Randbereich null sind, ist es unerheblich, ob eine Neumann- oder eine Dirichlet-Randbedingung gewählt wird.

[0064] Die Anfangsbedingung ist gegeben durch eine Ausgangskonzentration (zum Zeitpunkt  $t_0$ ), die ein ausgeprägtes Maximum aufweist. Die Verteilungsfunktion sei in der Umgebung des Maximums zumindest näherungsweise radial-symmetrisch. Als besonders zweckmäßig erweist es sich, wenn die Verteilungsfunktion im Wesentlichen der Formel

$$C_0 = \exp(-((x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2) / (2\sigma^2))$$

entspricht, in der  $\sigma$  die Breite der Verteilungsfunktion angibt und  $x_0$ ,  $y_0$  sowie  $z_0$  die kartesischen Koordinaten des (Peak-)Maximums bezeichnen. Die Breite  $\sigma$  wird zweckmäßigerweise kleiner oder gleich der Längendimension eines Voxels gewählt. Das Peak-Maximum wird an den Punkt gelegt, dessen Konnektivität untersucht werden soll (oder in dessen Nähe).

[0065] Lösungen der Diffusionsgleichungen lassen sich, wie allgemein bei linearen partiellen Differentialgleichungen, durch eine Diskretisierung und durch Lösung der sich daraus ergebenden linearen Gleichungssysteme erhalten. Hierbei können Finite-Differenzen-Methoden oder Finite-Elemente-Methoden (FEM) verwendet werden. Die Generierung der Gitter, auf denen die Berechnungen durchgeführt werden, kann zum Beispiel mittels eines Delaunay-Algorithmus er-

folgen.

[0066] Zur Minimierung der Rechenzeit ist es zweckmäßig, das Gitter so zu wählen, dass es in Bereichen mit einer starken Variabilität des Diffusionskoeffizienten eine größere Knotendichte aufweist als in Gebieten mit einem relativ homogenen Diffusionskoeffizienten ( $\lambda$ -tensor).

- 5 [0067] Zur Lösung der Diffusionsgleichung können verschiedene Programme verwendet werden, wobei der Fachmann vorzugsweise bekannte Programmpakete einsetzt, wie beispielsweise "diffpack" (<http://www.numerical-objects.com/>) oder "femlab" (<http://www.femlab.com>). Eine umfassendere Auflistung von Programmpaketen für das Lösen partieller Differentialgleichungen findet sich unter: Internet Finite Element Resources: Young, Roger and MacPhedran, Ian, <[http://www.engr.usask.ca/~macphed/finite/fe\\_resources/fe\\_resources.html](http://www.engr.usask.ca/~macphed/finite/fe_resources/fe_resources.html)> (2001).

- 10 [0068] Um zu vermeiden, dass beim Fiber-Tracking jenes Gewebe mit einbezogen wird, das die Faserbündel umgibt, ist es zweckmäßig, die Diffusionstensenoren für solche Gebiete auf null zu setzen, in denen die Diffusionsanisotropie (zum Beispiel beschrieben durch den Relative-Anisotropy-Index) einen gegebenen Schwellwert unterschreitet. Alternativ können diese Gebiete durch das Einführen innerer Grenzflächen ausgespart werden. Der "Relative Anisotropy Index", RA, ist definiert als  $RA = 1/\sqrt{3} \cdot ((\lambda_1 - \lambda_{bar})^2 + (\lambda_2 - \lambda_{bar})^2 + (\lambda_3 - \lambda_{bar})^2)^{1/2} / \lambda_{bar}$ , wobei  $\lambda_{bar} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$  und  $\lambda_i$  die drei Eigenwerte des Diffusionstensors bezeichnet.

[0069] Anstelle einen Schwellwert zu setzen, kann es vorteilhaft sein, die Komponenten der Diffusionstensenoren mit einem (skalaren) Diffusions-Anisotropie-Index zu gewichten, wofür vorzugsweise ebenfalls der RA-Index verwendet wird und wobei eine vorherige Normierung der Diffusions-Tensenoren zweckmäßig ist, die vorzugsweise dadurch erfolgt, dass die Elemente eines Tensors durch dessen Spur dividiert werden.

- 20 [0070] Ein Beispiel für eine zweidimensionale Ausbreitungsberechnung für einen plänen, das heißt zweidimensionalen Diffusionsdatensatz von einem menschlichen Gehirn ist in Fig. 4 dargestellt. In der oberen Bildhälfte ist das RA-Index-Map gezeigt (bei dem zur Hervorhebung der weißen Hirnsubstanz ein Schwellwert gesetzt wurde) in der unteren eine Momentaufnahme der Diffusionsausbreitung des anfänglichen Konzentrations-Peaks, dessen Position durch den schwarzen Punkt in der oberen Bildhälfte dargestellt ist (im Corpus Callosum).

- 25 [0071] Eine weitere Möglichkeit für das Lösen der Differential-Gleichung besteht in einer Nachbildung des Simulationsproblems durch geeignete physikalische Modell-Systeme, zum Beispiel durch analog-elektronische Schaltkreise.

- [0072] Für das eigentliche Fiber-Tracking wird dann die Ausbreitung von Konzentrations-Isolinien oder -Isoflächen während des simulierten Diffusionsprozesses verfolgt (siehe Fig. 5). Zur Ermittlung der Isolinien, beziehungsweise Isoflächen, ist in jedem Simulationsschritt ein neuer, gegenüber dem vorangegangenen Schritt kleinerer Konzentrationswert festzulegen (Konzentrations-Isolinien: Verbindung von Punkten mit gleicher Konzentration). Dieser Wert kann beispielsweise so gewählt werden, dass er immer einen konstanten Bruchteil der augenblicklichen Maximal-Konzentration (bzw. der Konzentration am Ort des Anfangspeaks) beträgt.

- 30 [0073] Eine weitere Möglichkeit zur Festlegung der Isolinien/flächen besteht darin, die Punkte zu bestimmen, bei der die Krümmung der Konzentrationsfunktion verschwindet oder minimal wird (Krümmungs-Isolinien). In einer Dimension entspricht die Krümmung der zweiten Ableitung der Konzentrationsfunktion bezüglich des Orts. In zwei und mehr Dimensionen wird die Krümmung verallgemeinert zu  $k_c = (\text{grad}(C))^T H(C) (\text{grad}(C))$ , wobei H die Hesse-Matrix zur Konzentrationsfunktion C bezeichnet ( $H_{ij} = \partial^2 C / \partial x_i \partial x_j$ ). Im zweidimensionalen Fall gilt also:

$$\vec{a}_0^T = (\partial C / \partial x_1, \partial C / \partial x_2) / ((\partial C / \partial x_1)^2 + (\partial C / \partial x_2)^2)^{-1/2}$$

$$H = ((\partial^2 C / \partial x_1^2, \partial^2 C / \partial x_1 \partial x_2), (\partial^2 C / \partial x_1 \partial x_2, \partial^2 C / \partial x_2^2))$$

$$k_c = \vec{a}_0^T H \vec{a}_0,$$

- 45 wobei H in Zeilennotation angegeben ist.

[0074] Im Fall einer normierten Gaussfunktion (p) in einer Dimension und bei isotroper Diffusion ergeben sich aus der Bedingung  $d^2 p / dx^2 = 0$  die x-Koordinaten  $x = \pm 1/2\sqrt{t}$ . Hieraus folgt, dass das Krümmungskriterium und das Amplitudenkriterium übereinstimmen, wenn für den Amplitudenschwellwert der Wert  $\exp(-1/2) \approx 0.6065$  gewählt wird.

- 50 [0075] Als Maß für die Konnektivität des Ausgangspunktes zu einem anderen Punkt kann wie bei der Fast-Marching-Methode (10) die Zeit definiert werden, die die Isolinie, beziehungsweise Isofläche, bis zum Erreichen dieses Punktes benötigt ( $t_{arrival}$ ).

- [0076] Diese Daten werden in einem Time-of-Arrival-Map (bzw. -Array) zusammengefasst. Ausgehend von einem Startpunkt werden für eine Reihe von aufeinanderfolgenden Punkten Gradienten der Time-of-Arrival-Maps berechnet, wobei der jeweils nächste Punkt als ein Punkt der Geraden gewählt wird, dessen Aufpunkt dem aktuellen Punkt entspricht und dessen Richtungsvektor durch den Gradienten für den aktuellen Punkt gegeben ist. Auf diese Weise ergibt sich eine Trajektorie, die den gewählten Startpunkt mit dem Ort des Anfangspeaks der Ausbreitungsberechnung verbindet ("back-propagation")-analog zur Fast-Marching-Methode.

- [0077] Bei isotroper Diffusion, d. h. bei gaussförmiger Diffusionsausbreitung ist  $t_{arrival}$  Proportional zum Quadrat des Abstandes vom Ort des ursprünglichen Konzentrationsmaximums (Zentrum). Dies führt dazu, dass die Zeit für das Überstreichen eines Trajektorienstücks mit zunehmendem Abstand vom Zentrum anwächst. Bei der Verwendung der Time-of-Arrival-Maps kann es daher sinnvoll sein, die Zeit  $t_{arrival}$  durch die effektive Zeit  $t_{arrival}^* = \sqrt{t_{arrival}}$  zu ersetzen.

- [0078] Eine weitere Möglichkeit für das Aufstellen von Trajektorien besteht darin, von den Isolinien/-flächen für aufeinanderfolgende Zeitpunkte jeweils den Punkt auszuwählen, der den maximalen Abstand zum Ursprung aufweist. Zwischen diesen Punkten wird dann durch geeignete Funktionen, wie z. B. Geraden, interpoliert.

- 65 [0079] Zur Verringerung des Rechenaufwands bei der Bestimmung der Lösungen der partiellen Differentialgleichung kann es sinnvoll sein, die Ausbreitungsberechnung nicht für den Diffusionstensor-Datensatz als ganzes durchzuführen, sondern für eine Reihe von überlappenden Teilvolumen. Derartige Teilvolumen sind in Fig. 6 beispielhaft dargestellt.

[0080] Die Definition der Start- und Endpunkte von Trajektorien können zum Beispiel auf der Basis von anatomi-



schem Wissen manuell gewählt werden oder anhand von fMRI-Aktivierungskarten.

[0081] Zur Erkennung einer Aufspaltung der in **Fig. 6** dargestellten Faserbündel erfolgt eine Bewertung der Krümmungen für die Isolinien oder Isoflächen, wobei die Krümmungen beispielhaft in **Fig. 7** dargestellt sind und auf eine dem Fachmann bekannte Weise berechnet werden [siehe z. B. Taschenbuch der Mathematik, Bronstein, Semendjajew, Musiol und Mühlig, Verlag Harri Deutsch, 1993].

[0082] Für kartesische Koordinaten wird die Krümmung von Isolinien, die durch Funktionen  $y(x)$  beschrieben werden, im Wesentlichen gemäß der Formel

$$k = \frac{d^2 y / dx^3}{[1 + (dy/dx)^2]^{3/2}}$$

berechnet.

[0083] In **Fig. 7** ist für zwei verschiedene Isolinien (A und D) die Krümmung als Funktion von  $x$  dargestellt. **Fig. 7B** zeigt die Krümmung für die Halbellipse aus **Fig. 7A**. Aus der Halbellipse wurde durch Multiplikation mit der Funktion aus **Fig. 7C** die in **Fig. 7D** gezeigte Kurve generiert, die eine idealisierte Isolinie für eine Diffusionsausbreitung an einem Verzweigungspunkt darstellt. Die zugehörige Krümmungsfunktion ist aus **Fig. 7E** ersichtlich.

[0084] Im Fall von Isoflächen, die durch Funktionen  $z(x, y)$  beschrieben werden, erfolgt für die Punkte  $(x, y)$  die Berechnung zweier Krümmungsradien, wozu eine quadratische Gleichung gelöst wird, die im Wesentlichen die folgende Form hat:

$$(rt - s^2)R^2 + h[2pqs - (1 + p^2)t - (1 + q^2)r]R + h^4 = 0,$$

mit

$$p = \partial z / \partial x,$$

$$q = \partial z / \partial y,$$

$$r = \partial^2 z / \partial x^2,$$

$$s = \partial^2 z / \partial x \partial y,$$

$$t = \partial^2 z / \partial y^2$$

und

$$h = \sqrt{1 + p^2 + q^2}.$$

[0085] Aus diesen Krümmungsradien erfolgt die Berechnung einer mittleren Krümmung, im Wesentlichen gemäß der Formel

$$K = \frac{1}{2} (1/R_1 + 1/R_2).$$

[0086] Im Allgemeinen können die auftretenden Ableitungen nicht analytisch sondern nur numerisch berechnet werden. Verfahren hierfür sind bekannt aus dem Buch Numerical Recipes in C, 2<sup>nd</sup> edition, W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, und B. P. Flannery, Cambridge University Press.

[0087] Es erweist sich als zweckmäßig, zur Festlegung von Anfangspunkten (mit den Koordinaten  $x_0$ ,  $y_0$  und  $z_0$ ) für die Diffusions-Simulation skalare Tracking-Verfahren zu verwenden, also Verfahren die Trajektorien anhand von skalaren Diffusions-Anisotropie-Daten bestimmen. Diese Anisotropie-Daten werden aus den Diffusionstensor-Daten z. B. durch die Berechnung des RA-Index erhalten.

[0088] Hierbei ist es besonders zweckmäßig, dass das skalare Trackingverfahren so konzipiert ist, dass es das Pfadintegral für eine Trajektorie zwischen zwei Punkten minimiert, wobei über das Inverse eines Anisotropie-Indexes (vorzugsweise den RA-Index) integriert wird. Die Optimierung kann mittels der "Fast Marching"-Methode (von Sethian) erfolgen, oder mit den damit mathematisch eng verwandten Methoden, die in dem Artikel Efficient Algorithms for Globally Optimal Trajectories: John N. Tsitsiklis, IEEE Transac. Autom. Contr., 40(9), 1528-38 (1995) beschrieben sind.

[0089] Ein Hauptvorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, dass es auf die Verwendung von Eigenvektoren verzichtet. Bei der Verwendung von Eigenvektoren gibt es das Problem, dass die Richtung der Eigenvektoren nicht eindeutig definiert ist und dass die Sortierung der Eigenvektoren entsprechend der Größe des zugehörigen Eigenwertes anfällig ist für Rauschen. Abhängig von der numerischen Stabilität der jeweiligen Implementierung der Diffusions-Simulation wird die Empfindlichkeit gegenüber Rauschen auch dadurch reduziert, dass das virtuelle Diffusionsmedium um Störungen "herum" diffundieren kann. Auch zeichnet sich das erfindungsgemäße Verfahren dadurch aus, dass die Information der Diffusions-Tensoren praktisch vollständig genutzt wird (bis auf Tensoren, deren Elemente auf null gesetzt wurden).

[0090] Ein besonderer Vorteil der Erfindung ist, dass die simulierte Diffusion auch experimentell nicht nachweisbare Diffusionsprozesse aufzeigt. Die mit MR-Messungen zugängliche Diffusion erstreckt sich maximal über ca. 1 mm, wohingegen die simulierte Diffusion Längen von mehreren cm überbrücken kann.

[0091] Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise für die Rekonstruktion neuronaler Konnektivität aus DT-MRI-Daten eingesetzt, wobei mit neuronaler Konnektivität die Vernetzung verschiedener Gehirnareale durch Nervenbahnen (in der weißen Hirnsubstanz) gemeint ist.

[0092] Weitere mögliche Anwendungen des Verfahrens bestehen in der Untersuchung von anderen natürlichen Fasern, wie zum Beispiel Muskelfasern, künstlich erzeugten Fasern und hieraus gewonnenem Gewebe sowie von künstlichen oder natürlichen porösen Medien (worunter zum Beispiel auch Gefäße und Kapillare in tierischen und pflanzlichen Organismen verstanden werden sollen).

1. Bildgebungsverfahren, bei dem aus Messdaten wenigstens ein Bild erzeugt wird, **dadurch gekennzeichnet**, dass Koordinaten wenigstens eines Punktes ermittelt werden, für den die Konzentration von wenigstens einem Stoff einen extremalen Wert aufweist,  
 dass eine zeitliche Veränderung der Konzentration für mehrere Elemente eines ersten Bildes und eines weiteren Bildes ermittelt wird, wobei eine zeitliche Veränderung der Konzentration C des Stoffes im Wesentlichen gemäß der Formel

$$\partial C / \partial t = \nabla \cdot (\underline{D} \nabla C)$$

ermittelt wird, wobei  $\nabla$  den Nablaoperator (in 3D:  $(\partial/\partial x, \partial/\partial y, \partial/\partial z)^T$ ) bezeichnet und wobei  $\underline{D}$  einen ortsabhängigen Diffusionstensor bezeichnet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Gleichung

$$\partial C / \partial t = \nabla \cdot (\underline{D} \nabla C)$$

für verschiedene Zeiten gelöst wird, wobei für wenigstens eine erste Zeit  $t_0$  eine Ausgangskonzentration berücksichtigt wird, die ein ausgeprägtes Maximum aufweist.

Die Verteilungsfunktion wird dabei in der Umgebung des Maximums zumindest näherungsweise als radialsymmetrisch betrachtet. Als besonders zweckmäßig erweist es sich, wenn die Verteilungsfunktion im Wesentlichen der Formel

$$C_0 = \exp(-(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2) / (2\sigma^2))$$

entspricht, in der  $\sigma$  die Breite der Verteilungsfunktion angibt, die zweckmäßigerweise kleiner oder gleich der Längendimension eines Voxels gewählt wird und bei der  $x_0$ ,  $y_0$  und  $z_0$  die kartesischen Koordinaten des (Peak-) Maximums angeben, das an den Punkt, für den die Konnektivität untersucht werden soll, oder an einen benachbarten Punkt gelegt wird.

3. Verfahren nach einem oder beiden der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponenten der Diffusionstensoren, die sich in Bereichen mit nahezu freier Diffusion, also großen Werten der Spur des Tensors befinden, auf einen sehr kleinen Wert (z. B. null) gesetzt werden.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponenten der Diffusionstensoren, die sich in Bereichen niedriger Diffusion-Anisotropie befinden, auf einen sehr kleinen Wert (z. B. null) gesetzt werden.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponenten der Diffusionstensoren mit einem (skalaren) Diffusions-Anisotropie-Index, vorzugsweise mit dem RA-Index gewichtet werden, wobei eine vorherige Normierung der Diffusions-Tensoren zweckmäßig ist, die vorzugsweise dadurch erfolgt, dass die Elemente eines Tensors durch dessen Spur dividiert werden.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Linien oder Flächen konstanter Konzentration (Isolinien, -flächen) bestimmt und Abweichungen von einer Kreis- bzw. Kugelform ermittelt werden.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in jedem Zeitschritt die Konzentrationswerte der Isolinien bzw. -flächen so gewählt werden, dass sie einem konstanten Bruchteil des momentanen Maximalwertes der Konzentrationsfunktion oder des aktuellen Wertes der Konzentrationsfunktion am Ort des anfänglichen Konzentrationsmaximums entspricht.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Isolinien bzw. -flächen so festgelegt werden, dass sie Punkte mit derselben Krümmung der Konzentrationsfunktion verbinden, (und nicht Punkte gleicher Konzentration), wobei die Krümmung im Wesentlichen definiert ist als  $k_c = (\text{grad}(C))^T H(C) (\text{grad}(C))$ , wobei H die Hesse-Matrix zur Konzentrationsfunktion C bezeichnet ( $H_{ij} = \partial^2 C / \partial x_i \partial x_j$ ) und im zweidimensionalen Fall speziell gilt:

$$\vec{a}_0^T = (\partial C / \partial x_1, \partial C / \partial x_2) / ((\partial C / \partial x_1)^2 + (\partial C / \partial x_2)^2)^{-1/2}$$

$$H = ( (\partial^2 C / \partial x_1^2, \partial^2 C / \partial x_1 \partial x_2), (\partial^2 C / \partial x_1 \partial x_2, \partial^2 C / \partial x_2^2) )$$

$$\rightarrow T \quad \rightarrow$$

$$k_c = \vec{a}_0^T H \vec{a}_0,$$

9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Punkte der Trajektorien dadurch ermittelt werden, dass auf den Isolinien/-flächen für aufeinanderfolgende Zeitpunkte jeweils der Punkt ausgewählt wird, der den maximalen Abstand zum Ursprung aufweist, wobei zwischen den so ermittelten Punkten mittels stetiger Funktionen, vorzugsweise Geraden, interpoliert wird.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Berechnung der Trajektorien stückweise erfolgt, wobei nach jedem Teilstück mit einer neuen Ausbreitungsberechnung begonnen wird und zwei benachbarte Berechnungsvolumen einen nicht-verschwindenden Überlapp aufweisen.

11. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass für die Isolinien oder Isoflächen Krümmungen berechnet werden, wobei für kartesische Koordinaten die Krümmung von Isolinien, die durch Funktionen  $y(x)$  beschrieben werden, im Wesentlichen gemäß der Formel

$$d^2y / dx^2$$

$$k = \frac{1}{\sqrt{1 + (dy/dx)^2}}$$

$$[1 + (dy/dx)^2]^{3/2}$$

berechnet wird. Im Fall von Isoflächen, die durch Funktionen  $z(x, y)$  beschrieben werden, erfolgt für die Punkte  $(x, y)$  die Berechnung zweier Krümmungsradien, wozu eine quadratische Gleichung gelöst wird, die im Wesentlichen die folgende Form hat:

$$(rt - s^2)R^2 + h[2pqs - (1 + p^2)t - (1 + q^2)r]R + h^4 = 0$$

mit

$$p = \partial z / \partial x,$$

$$q = \partial z / \partial y,$$

$$r = \partial^2 z / \partial x^2,$$

$$s = \partial^2 z / \partial x \partial y,$$

$$t = \partial^2 z / \partial y^2$$

und wobei

$h = \sqrt{1 + p^2 + q^2}$  und aus diesen Krümmungsradien eine Berechnung einer mittleren Krümmung, im Wesentlichen gemäß der Formel

$$K = \frac{1}{2}(1/R_1 + 1/R_2)$$

erfolgt.

12. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass von für aufeinanderfolgende Zeitpunkte berechnete Isolinien oder Isoflächen jene ermittelt werden, bei denen erstmals positive Werte für die Krümmungen der Isolinien ( $k$ ) oder Isoflächen ( $K$ ) auftreten (allgemeiner: Wechsel des Vorzeichens gegenüber dem Krümmungswert der ursprünglichen Konzentrationsverteilung nach Subtraktion einer Konstanten). Zur Vermeidung von Rauschartefakten kann es sich als zweckmäßig erweisen, zu fordern, dass ein Integralwert der Krümmungsfunktion einen bestimmten Schwellwert überschreitet.

13. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass für mindestens einen Punkt mindestens eines Rasters mindestens ein mittlerer Abstand mindestens einer Isolinie oder Isofläche vom Ort des ursprünglichen Konzentrationsmaximums ermittelt wird, bei dem (erstmalig) ein Vorzeichenwechsel in  $k$  bzw.  $K$  auftritt.

14. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Punkte von Isolinien oder Isoflächen, bei denen erstmals eine positive Krümmung  $k$  bzw.  $K$  aufgetreten ist, oder benachbarte Punkte als Startpunkte neuer Ausbreitungsberechnungen gewählt werden.

15. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass aufeinanderfolgende Startpunkte der Ausbreitungsberechnungen miteinander durch stetige Funktionen, vorzugsweise Geraden, verbunden werden.

16. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Festlegung mindestens eines Anfangspunkts (mit den Koordinaten  $x_0$ ,  $y_0$  und  $z_0$ ) so erfolgt, dass sich dieser auf einer mittels eines skalaren, d. h. eines auf skalare Diffusions-Anisotropie-Daten angewendeten Trackingverfahrens, bestimmten Trajektorie befindet. Als Anisotropie-Daten dienen vorzugsweise für den zugrundeliegenden Diffusionstensor-Datensatz berechnete Werte des Anisotropie-Index  $RA$ .

17. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das skalare Trackingverfahren so konzipiert ist, dass es das Pfadintegral für eine Trajektorie zwischen zwei Punkten minimiert, wobei über das Inverse eines Anisotropie-Indexes (vorzugsweise den  $RA$ -Index) integriert wird.

18. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Zeiten ermittelt werden, die angeben, wann in verschiedenen Punkten bestimmte, relative Konzentrationswerte überschritten worden sind und dass diese Daten in Time-of-Arrival-Maps zusammengefasst werden.

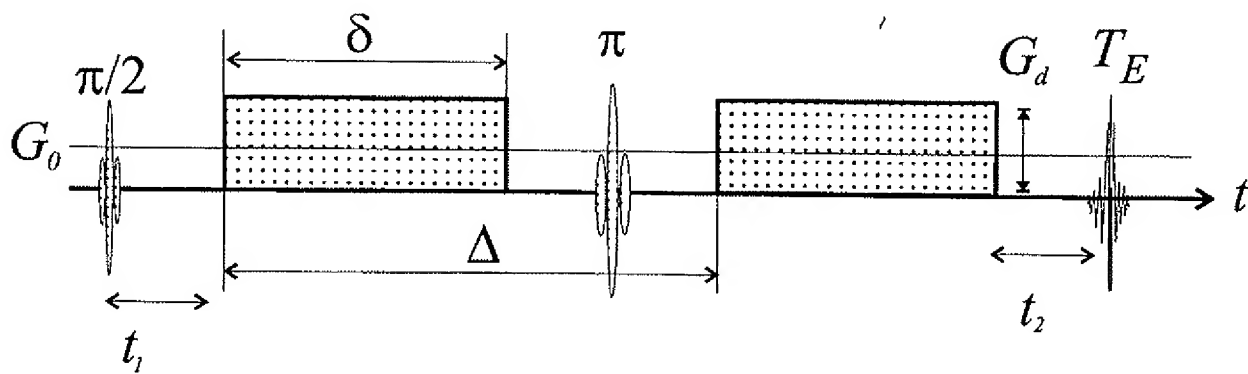
19. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Time-of-Arrival-Maps Zeiten  $t_{\text{arrival}}$  durch effektive Zeit  $t_{\text{arrival}}^* = \sqrt{t_{\text{arrival}}}$  ersetzt werden.

20. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass – ausgehend von einem Startpunkt für eine Reihe von aufeinanderfolgenden Punkten – Gradienten der Time-of-Arrival-Maps berechnet werden, wobei der jeweils nächste Punkt als ein Punkt jener Geraden gewählt wird, dessen Aufpunkt dem aktuellen Punkt entspricht und dessen Richtungsvektor durch den zum aktuellen Punkt gehörigen Gradienten gegeben ist.

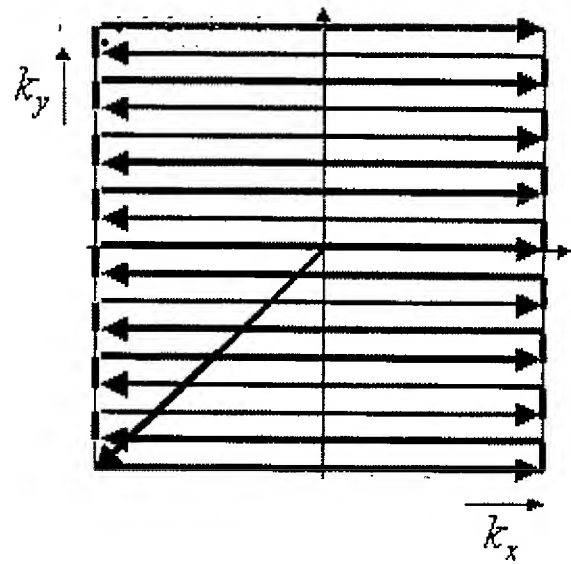
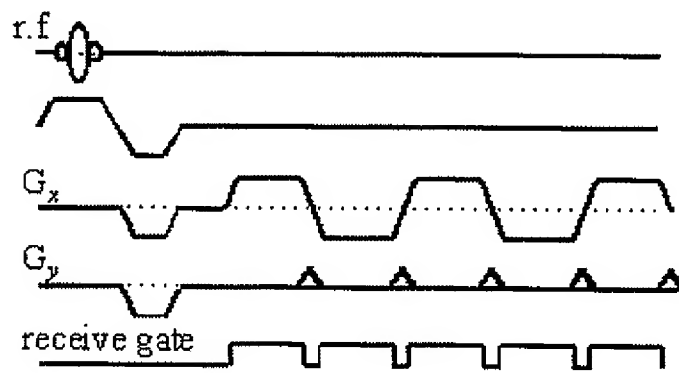
---

Hierzu 7 Seite(n) Zeichnungen

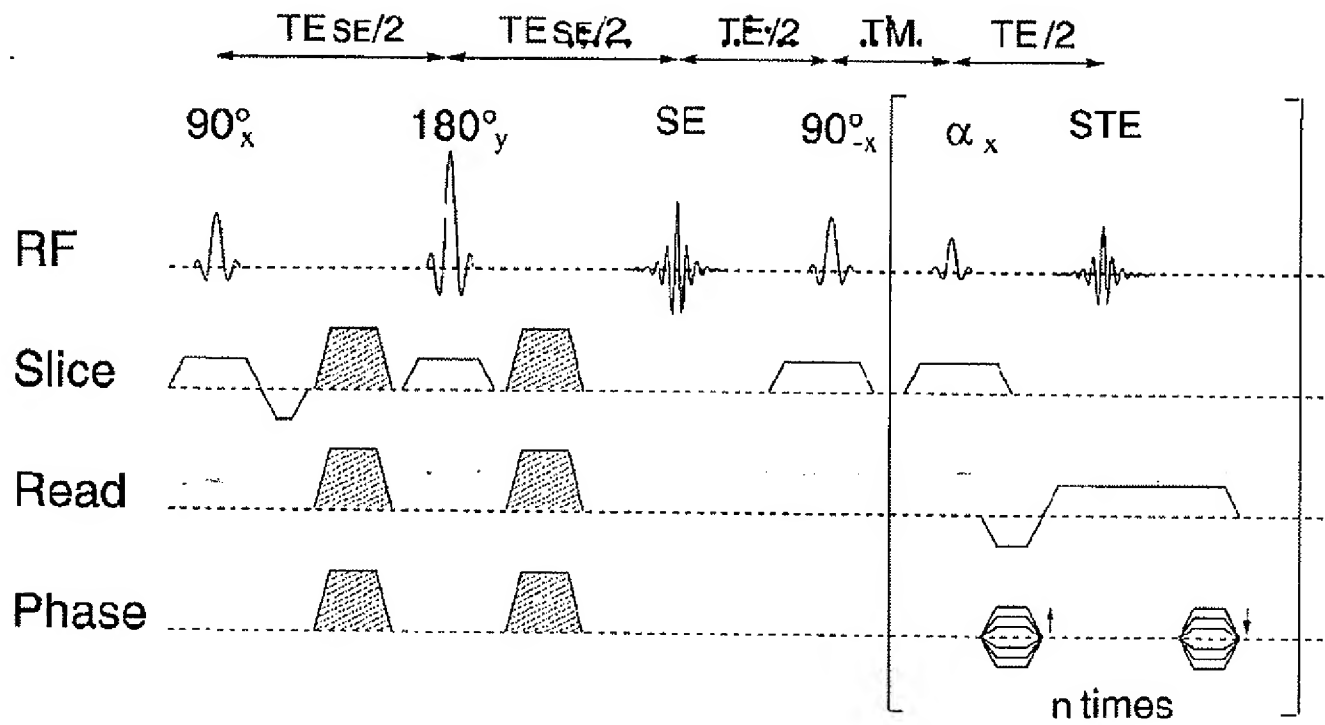
---



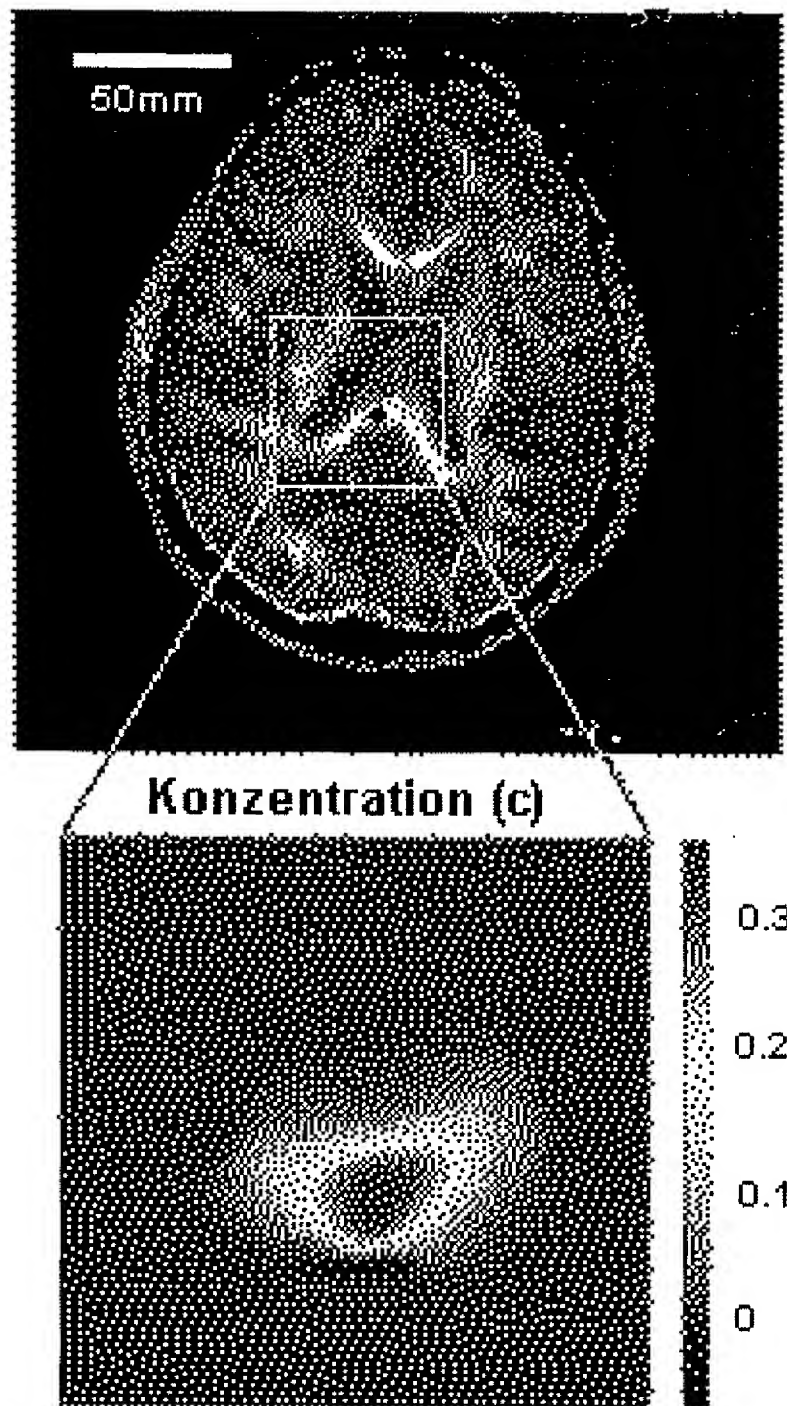
Figur 1



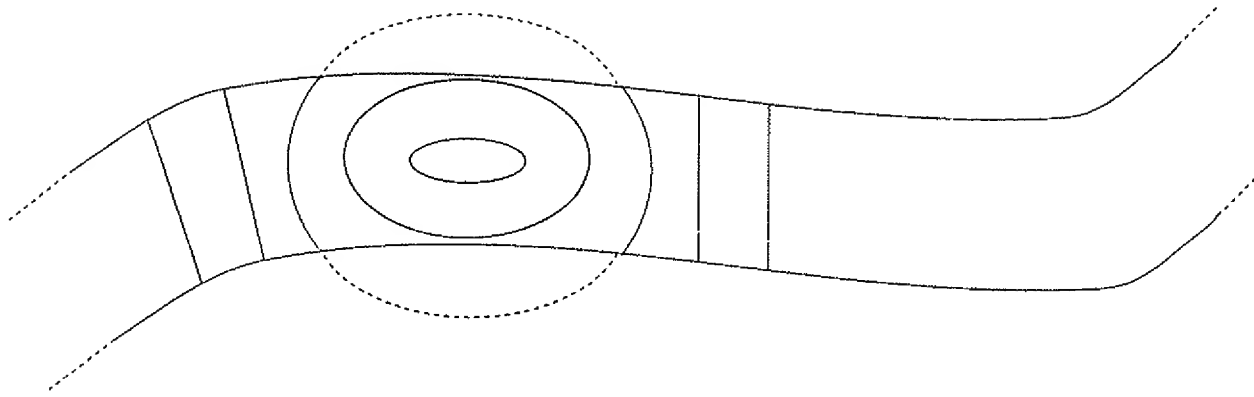
Figur 2



Figur 3

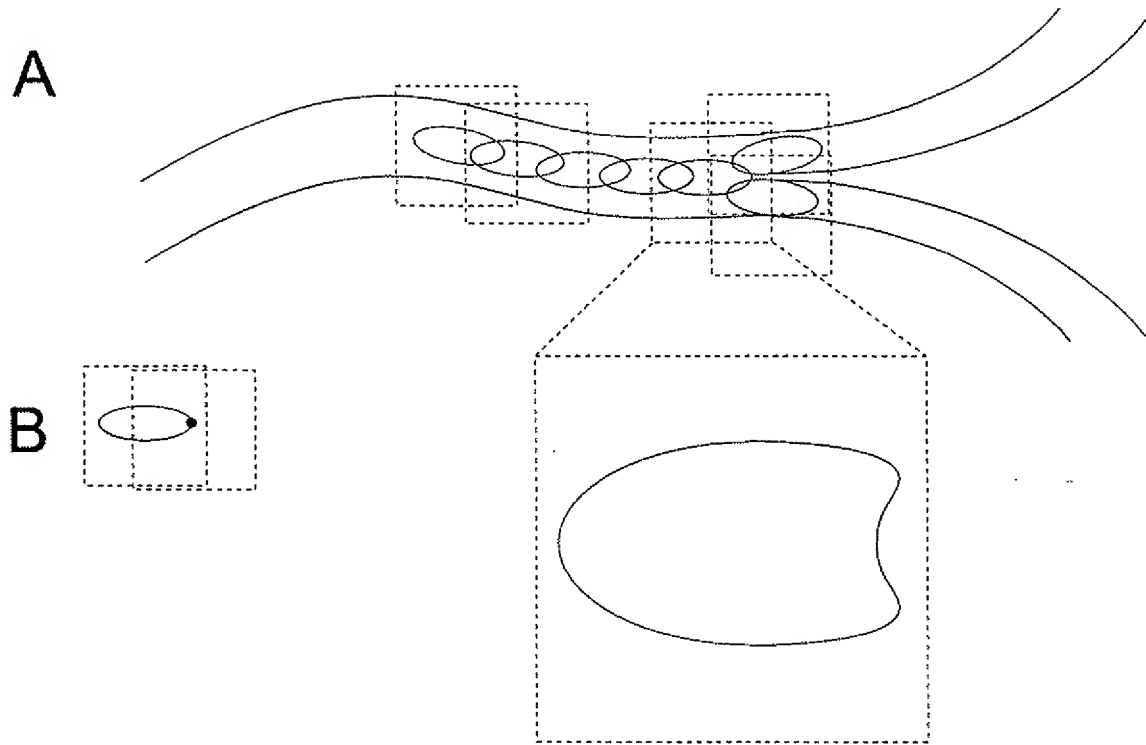


Figur 4

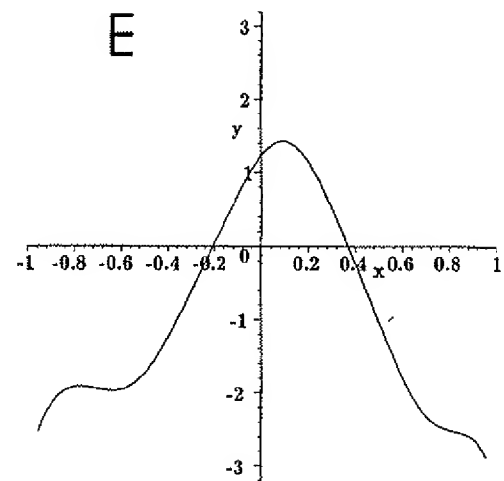
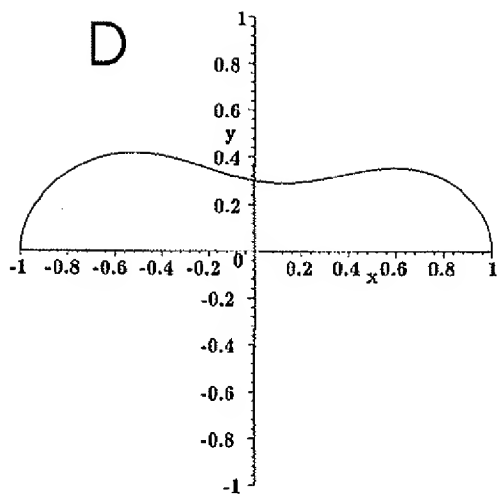
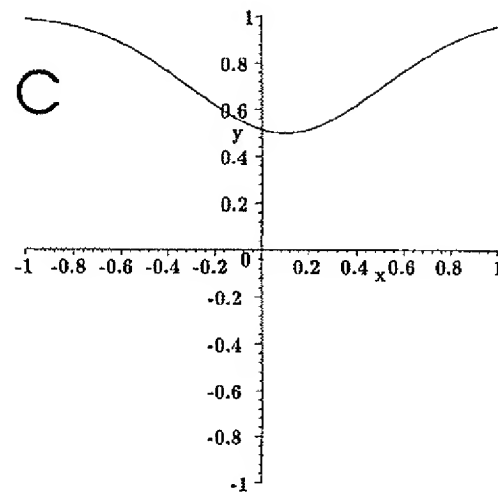
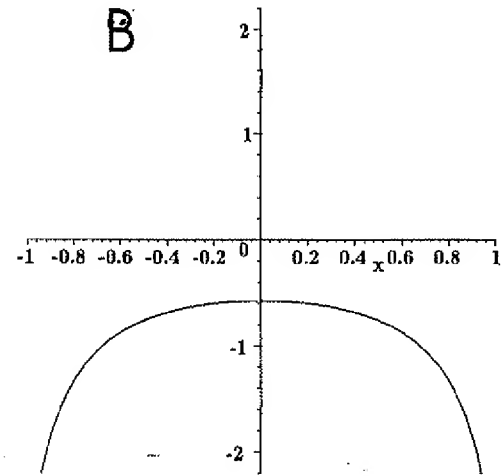
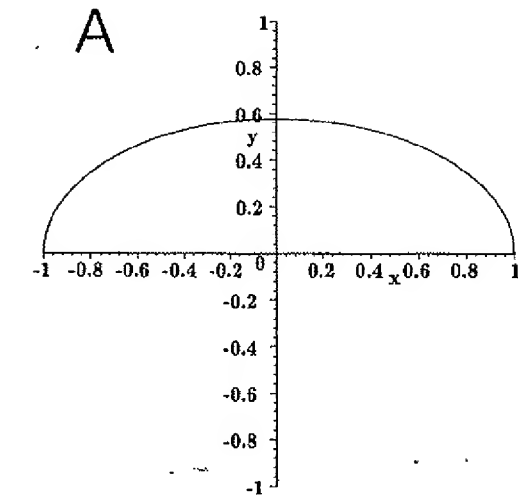


Figur 5





Figur 6



Figur 7